

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-157368

(43)Date of publication of application : 18.06.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/55

A61K 31/55

// C07D223/16

(21)Application number : 06-305867 (71)Applicant : OTSUKA
PHARMACEUT CO
LTD

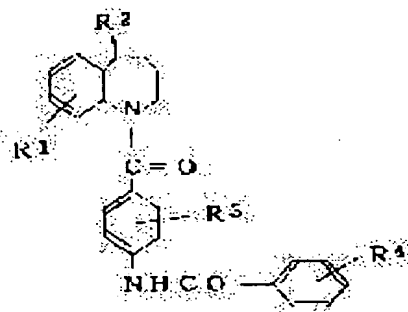
(22)Date of filing : 09.12.1994 (72)Inventor : YAMADA YOSHIHISA
YAMAMURA
YOSHITAKA
MORI TOYOKI
TOMINAGA MICHIAKI

(54) CURING AGENT FOR BRAIN EDEMA

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject curing agent having suppressing activity against brain edema and excellent in safety and effectiveness by compounding a benzohetero compound expressed by a specific formula as an active component.

CONSTITUTION: This curing agent contains at least one kind selected from among benzohetero compounds expressed by the formula [R1 is H or a halogen; R2 is NR5R6 (R5 and R6 are each H or a lower alkyl); R3 is H, a halogen, a lower alkyl or a lower



alkoxyl (preferably,
5dimethylamino-1-[4-(2-

methylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine) and their salts as an active component. Further, the active component is preferably contained in an amount of e.g. about 5-50wt.% in the formulated composition.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.07.1997

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3002766

[Date of registration] 19.11.1999

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-157368

(43) 公開日 平成8年(1996)6月18日

(51) Int. Cl. ⁶ A 6 1 K 31/55 // C 0 7 D 223/16	識別記号 A A M A A N	庁内整理番号 A	F I	技術表示箇所
--	------------------------	-------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平6-305867	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
(22) 出願日	平成 6 年 (1994) 12 月 9 日	(72) 発明者	山田 能久 大阪府高槻市紺屋町 8-16 メゾンリシュ ミエール304号
		(72) 発明者	山村 由孝 徳島県板野郡北島町中村明神下45-16
		(72) 発明者	森 豊樹 徳島県鳴門市撫養町大桑島字北の浜48番地
		(72) 発明者	富永 道明 徳島県板野郡上板町高磯310-6
		(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外 4 名)

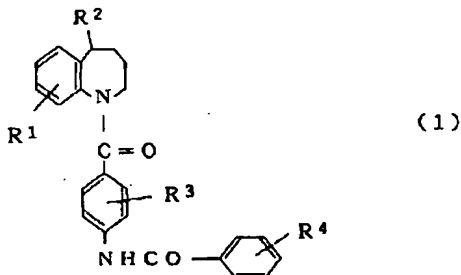
(54) 【発明の名称】 脳浮腫治療剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、脳浮腫治療剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明の脳浮腫治療剤は、一般式

【化 1】



〔式中、R¹ は水素原子又はハロゲン原子を示す。R² は基-NR⁵ R⁶ を示す。R⁵ 及びR⁶ は、同一又は異なつて、水素原子又は低級アルキル基を示す。R³ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。R⁴ はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。〕で表わされるベンゾヘテ

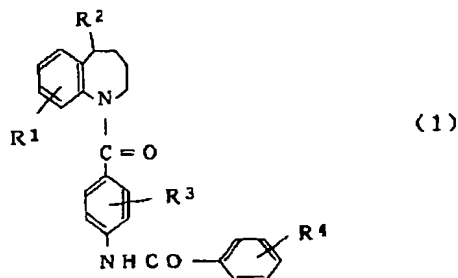
ロ化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有するものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



〔式中、 R^1 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R^2 は基- NR^5 R^6 を示す。 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。 R^4 はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。〕で表わされるベンゾヘテロ化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも 1 種を有効成分として含有する脳浮腫治療剤。

【請求項 2】 5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも 1 種を有効成分として含有する脳浮腫治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、脳浮腫治療剤に関する。

【0002】

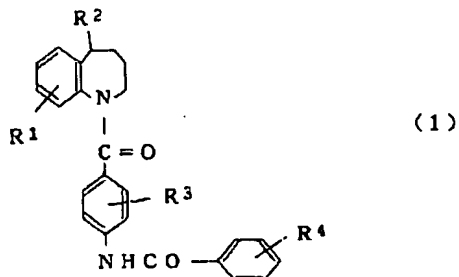
【従来の技術】 脳浮腫は例えば脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳炎等の各種の脳疾患で起こる他、熱射病や交通事故等で脳が損傷を受けた場合に起こる。脳浮腫は、意識障害、痙攣等の重篤な症状を示すので、早急の治療が必要である。

【0003】 現在、脳浮腫の治療は、マンニトール、グリセオール等の高浸透圧薬が使用されているが、より安全で有効な薬剤の開発が望まれている。

【0004】 一方、一般式

【0005】

【化 2】



【0006】 〔式中、 R^1 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R^2 は基- NR^5 R^6 を示す。 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。 R^4 はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。〕で表わされるベンゾヘテロ化合物及びその塩は公知の化合物であり、これらの化合物がバソプレシン拮抗作用やオキシトシン拮抗作用を有していることも知られている（ヨーロッパ特許第 450097 号明細書及び特開平 6-92854 号公報参照）。

【0007】

【発明の開示】 本発明者は、安全で有効な脳浮腫治療剤を開発すべく種々の研究を重ねる内に、上記一般式 (1) で表わされるベンゾヘテロ化合物及びその塩が上記薬理作用からは予測し得ない脳浮腫抑制作用を有し、脳浮腫治療剤として好適に使用できることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

【0008】 即ち、本発明は、上記一般式 (1) で表わされるベンゾヘテロ化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも 1 種を有効成分として含有する脳浮腫治療剤に係る。

【0009】 上記一般式 (1) に示される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0010】 ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0011】 低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0012】 低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0013】 本発明の有効成分化合物 (1) は、公知の方法、例えばヨーロッパ特許第 450097 号明細書に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

【0014】 本発明に有効成分として用いられる化合物 (1) の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。斯かる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。また、本発明において有効成分とする化合物 (1) 中、塩基性を有する化合物は、通常薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。斯かる酸

としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示することができる。之等の塩もまた遊離形態の化合物(1)と同様に本発明に有効成分化合物として用いることができる。尚、上記化合物(1)には、立体異性体、光学異性体が包含されるが、之等も同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0015】上記一般式(1)で表わされる本発明の有効成分化合物は、脳浮腫治療剤として有効であり、該治療剤は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体と

して従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の

【0016】本発明の脳浮腫治療剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1~70重量%、好ましくは約5~50重量%とするのがよい。

【0017】本発明脳浮腫治療剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0018】本発明脳浮腫治療剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、一日当たり体重1kg当り、約0.6~50mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には、有効成分化合物が約10~1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0019】

【実施例】以下、本発明を更に詳細に説明するため、本発明脳浮腫治療剤の製剤例を挙げ、次いで有効成分化合物の試験例を挙げる。

【0020】製剤例1

5-ジメチルアミノ-1-(4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150g
アビセル(商標名、旭化成社製)	40g
コーンスターチ	30g

5
ステアリン酸マグネシウム
ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ポリエチレングリコール-6000
ヒマシ油
エタノール

6
2 g
10 g
3 g
40 g
40 g

本発明有効成分化合物、アビスル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000*

*0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0021】製剤例2

5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 150 g
クエン酸 1.0 g
ラクトース 33.5 g
リン酸ニカルシウム 70.0 g
ブルロニックF-68 30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム 15.0 g
ポリビニルピロリドン 15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500) 4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000) 45.0 g
コーンスターチ 30.0 g
乾燥ステアリン酸ナトリウム 3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム 3.0 g
エタノール 適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0022】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12~14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリーン※

※でふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0023】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数のワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0024】製剤例3

5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 5 g
ポリエチレングリコール (分子量: 4000) 0.3 g
塩化ナトリウム 0.9 g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム 0.1 g
メチル-パラベン 0.18 g
プロピル-パラベン 0.02 g
注射用蒸留水 10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを

用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0025】薬理試験1 (抗利尿ホルモン過剰症候群モデルにおける本発明化合物の作用)

実験動物として雄性SDラット (体重250~350g) を用いた。

【0026】実験開始前日に実験動物の皮下に浸透圧ポ

ンプを埋め込んだ。抗利尿ホルモン過剰症候群 (S I A D H 群) は、デスモプレシンを 30 ng/hr 、コントロール群は生理食塩水を $1 \mu\text{l/hr}$ の割合でそれぞれ 4 日間持続注入した。尚、デスモプレシンは生理食塩水 $1 \mu\text{l}$ 中に 30 ng 含有するように調製しておいた。また S I A D H 群のみ 1 日 2 回朝夕、体重の 5 % の水負荷を行なった。

【0027】試験開始 5 日目に S I A D H 群を 2 つの群に分け、一方の群には薬剤 (5-ジメチルアミノ-1-*

湿重量-乾燥重量

$$\text{脳水分含有量 (\%)} = \frac{\text{湿重量} - \text{乾燥重量}}{\text{湿重量}} \times 100$$

湿重量

【0029】結果を図 1 及び図 2 に示す。

【0030】図 1 によれば、薬剤の投薬により血漿浸透圧の低下が約 29 % 抑制され、浸透圧の改善作用を有していることが判る。この浸透圧の改善効果から類推すると、脳水分含有量についても、薬剤の投薬により血漿浸透圧と同程度の改善、つまり約 29 % 抑制されるものと考えられていた。しかるに、図 2 から明らかなように、薬剤の投薬により約 81 % 抑制されるという、浸透圧の

* [4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン) を 30 mg/kg 経口投与し、他の一方の群には水を 2 ml/kg 投与した。4 時間後に断頭採血し、血漿浸透圧を測定し、薬剤を投与する前に測定した血漿浸透圧と比較した。また大脳を取り出し、脳中の水分含有量を次式に従い求めた。

【0028】

【数 1】

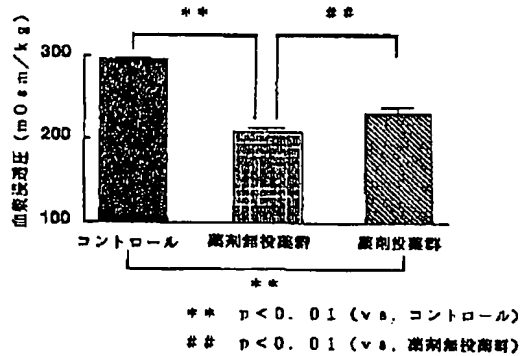
改善効果からは到底予測できない顕著な効果 (脳浮腫改善作用) を有していることが確認できた。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 はコントロール群、薬剤無投薬群及び薬剤投薬群の血漿浸透圧を示すグラフである。

【図 2】図 2 はコントロール群、薬剤無投薬群及び薬剤投薬群の脳水分含有量を示すグラフである。

【図 1】



【図 2】

